Lane Medical Library

Aus der II. medizinischen Klinik der Universität München
Vorstand: Professor Dr. Schittenhelm

STANFORD UNIVERSITY
JUN
20
1938
LIBRARY

Ueber einen Fall von aleukaemischer myeloischer Leukaemie, der klinisch unter dem Bilde einer hyperchromen, der Biermer'schen ähnlichen Anaemie verlief.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und der hohen medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Herbert Christophers

Augsburg

Carl Nieft, Buchdruckerei und Verlag, Bleicherode am Harz

1937

Referent:

Universitätsprofessor Dr. Schittenhelm

Diese Dissertation ist gleichzeitig als Broschüre im Verlag Carl Nieft, Bleicherode/Harz, erschienen

Es ist seit längerer Zeit bekannt, daß eine Leukaemie anfangs unter einem der Biermer'schen Anaemie ähnlichen Bilde verlaufen kann. Die Differenzialdiagnose zwischen diesen beiden Krankheiten kann daher manchmal große Schwierigkeiten bereiten, wenn nicht gar unmöglich sein. Dies allerdings seltene Verhalten der Leukaemie ist der Grund zu der Annahme eines Übergangs einer dieser Krankheiten in die andere gewesen. Es fehlt in der Literatur nicht an Veröffentlichungen, in denen die Frage diskutiert wird, ob eine Anaemia perniciosa allmählich in eine Leukaemie übergehen kann und ob es eine Kombination zwischen beiden gibt.

So schildert K. Brucke (1) einen Fall, den er als atypische Biermer'sche Anaemie deutet, welche sich bei einer aleukaemischen lymphatischen Leukaemie entwickelte. Auch der Fall VII von Meyer (2) und Heineke, der klinisch das typische Bild der perniciösen Anaemie zeigt, gehört hierher. Auf Grund des Blutbefundes und des Sektionsergebnisses mußte aber eine Leukaemie diagnostiziert werden. Doch ist es den Verfassern trotz des vorliegenden anatomischen Bildes nicht möglich zu entscheiden, ob diese oder die Anaemie das Primäre der Krankheit gewesen sind. Sinek (3) und Kohn, die übrigens das Vorliegen einer Biermer'schen Anaemie bei den genannten Fällen bestreiten und sie für eine aleukaemische lymphatische Leukaemie, beziehungsweise für eine akute Myelose halten, schildern die Krankheit einer 1 ½ Jahre lang beobachteten 48jährigen Patientin, bei der nacheinander beide Symptomenkomplexe auftraten. Mit Ausnahme der Leukopenie wurden bei ihr während eines Jahres sämtliche Erscheinungen der typischen Anaemia perniciosa beobachtet, an die sich eine chronische Leukaemie anschloß, die alle quantitativen und qualitativen Veränderungen

des weißen Blutbildes, wie sie bei dieser Erkrankung typisch sind, aufwies. Auch sie konnte 1 ½ Jahre kontrolliert werden. Leider ist durch das Fehlen eines Obduktionsbefundes der Beweis für das gleichzeitige Bestehen oder für das Ineinanderübergehen beider Blutkrankheiten nicht völlig erbracht. Trotzdem halten die Verfasser auf Grund der klinischen Befunde an dem Bestehen beider Krankheiten fest und lassen unter Ablehnung fast aller veröffentlichten Fälle nur noch den von Reichel (4) als Kombination einer Anaemia perniciosa mit einer Leukaemie gelten.

Die großen Schwierigkeiten der Diagnose und Differenzialdiagnose der perniciösen Anaemie, vor allem der atypischen Formen, liegen zur Hauptsache im Blutbild. Viele Irrtümer wären zwar vermieden worden, wenn sich die Beobachter unklarer Anaemien mit perniciosa-ähnlichem Blutbild, die in Leukaemien übergingen, streng an die Forderung gehalten hätten, die Nägeli (5) für die Diagnose der Biermer'schen Anaemie gestellt hat: Im Blutbild müssen Megaloblasten mit Reifung zu Megalocyten vorhanden sein. Außerdem muß der Färbeindex größer als 1 sein. Das Hauptgewicht wird von Nägeli auf die Megaloblastenbildung gelegt. Wenn nun Autoren bei Beschreibung atypischer Fälle von Anaemia perniciosa sagen, daß in jedem Blutausstrich typische Megalocyten gefunden wurden, die teils hypochrom teils aber polychromatophil gewesen seien, so ist dies ein Beweis dafür, daß die gefundenen Zellen nicht Megalocyten sondern Makrocyten gewesen sind. Denn nach der Nägeli'schen (5) Definition sind Megalocyten reife Zellen von bedeutender Größe mit sehr starker Haemoglobin-Tönung, oft von ovaler Form und ohne starke Dellenbildung. Bei Vorhandensein dieser pathologischen Veränderung des roten Blutbildes, das außerdem durch eine Leukopenie ergänzt wird, dürfte die Diagnose bei einem entsprechenden übrigen klinischen Befund keine Schwierigkeiten bieten. Jedoch findet man bei Durchsicht der Literatur sehr viele Ausnahmen dieses typischen Blutbildes bei Fällen, deren Obduktion eine sichere perniciöse Anaemie ergab. Andererseits sind die Blutelemente, deren Vorkommen nur bei dieser Krankheit angegeben wird auch bei vielen anderen gefunden worden, sodaß die zahlreichen Fehldiagnosen eigentlich nicht erstaunlich sind. So weisen die zwei ersten Fälle von Laißle (6), die durch Obduktion als Biermer'sche Anaemie erkannt wurden zwar Megaloblasten, aber einen Färbeindex weit unter 1 auf. Der Fall 4 derselben Verfasserin, dessen Diagnose ebenfalls durch die Autopsie bestätigt wurde, zeigte im Blutbild keine

Megaloblasten und Megalocyten, dagegen waren alle anderen Veränderungen im Sinne der perniciösen Anaemie vorhanden. Auch Schulten (7) berichtet über zwei Fälle mit der Diagnose dieser Krankheit, bei denen weder Megalocyten noch Megaloblasten gefunden wurden. Der Autor schlägt vor, derartige an sich seltene Fälle, die bei klinischer Übereinstimmung das megaloblastische Blutbild nicht zeigen, der Biermer'schen Anaemie zuzuteilen und ihre haematologische Eigenart durch das Beiwort „sekundär" oder „aplastisch" zu kennzeichnen. Schon 1904 hat Hirschfeld (8) behauptet, daß die für die Anaemie perniciosa charakteristischen Megaloblasten auch bei akuten myeloiden Leukaemien vorkommen und Meyer und Heineke erklären, daß Megaloblasten nicht als notwendiges, aber auch nicht als charakteristisches Zeichen für perniciöse Anaemie allein angesehen werden können; man findet sie bisweilen auch bei Leukaemien, Carcinom und anderen Krankheiten. Diese Behauptungen gewinnen sehr durch die Fälle von P. Scilárd (9) (2. Fall) und von Hartmann (10) und Voit an Wahrscheinlichkeit. Es handelt sich bei dem ersteren um eine aleukaemische Myelose, die zahlreiche Megalocyten und auch Megaloblasten im Blutbild aufwies. Eigenartigerweise war der letztere auch eine aleukaemische Form der myeloischen Leukaemie, bei der auf 100 weiße Zellen 160 Megaloblasten gezählt wurden. Einen weiteren Fall von myeloischer Leukaemie mit Megaloblasten schildert Beiglböck (11). Wegen des erhöhten Färbeindex wurde anfangs eine perniciöse Anaemie angenommen. Wegen Vermehrung der Leukocyten auf 52 000, von welchen 12,5 % Myeloblasten und 4,5 % Myelocyten waren, wurde diese Diagnose später wieder aufgegeben. Neben dem Blutbild sprach auch der enorme Milztumor für eine Leukaemie, die durch die Sektion bestätigt werden konnte. Diesen Angaben verhält sich Nägeli (5) allerdings ablehnend gegenüber. Wohl gibt er zu, daß Leukaemien oft eine Erythrocytenbildung mit erhöhtem Färbeindex und Makrocyten zeigen, aber in Bezug auf die Megaloblasten sagt er, daß diese trotz vieler Angaben der Literatur bei Leukaemien niemals vorkommen. Stets habe es sich um Makroblasten gehandelt, denn bei den Leukosen gäbe es keine frühembryonale Blutbildung. Die Differenzierung zwischen Megaloblasten, den Vorstufen der Megalocyten und Makroblasten, die sich zu Normocyten entwickeln, ist manchmal außerordentlich schwierig. Nägeli (5) führte daher die zahlreichen Angaben der Literatur über das Vorkommen von Megaloblasten bei atypischen Leukaemien auf Verwechslungen zurück.

Das oben erwähnte Postulat, das Nägeli in Bezug auf das Blutbild für die Diagnose der perniciösen Anaemie aufstellte, erwies sich als richtig bei einem Patienten, der vom 11. April 1935 bis zum 23. April 35 in der II. medizinischen Klinik zu München beobachtet wurde. Auch die Ansicht der meisten Autoren, daß zwischen Leukaemie und Biermer'schen Anaemie kein Zusammenhang besteht, daß also weder eine Kombination beider Krankheiten, noch ein Übergang einer in die andere vorkommt, konnte durch diesen Fall bestätigt werden, über den ich in folgenden Ausführungen berichten möchte. Obgleich während der 13 tägigen Behandlung das klinische Gesamtbild außerordentlich dem der perniciösen Anaemie ähnelte, ergab die Obduktion eine Leukaemie, ohne daß intra vitam im Blutbild Zeichen einer Blutveränderung in leukaemischem Sinne gefunden wurden.

Es handelt sich um einen 59jährigen Kassenverwalter, der am 11. IV. 35 aufgenommen wurde.

Seine Familienanamnese bietet keine Besonderheiten.

Eigene Anamnese: An Kinderkrankheiten erinnert sich der Patient nicht mehr. 1908 und 1914 litt er an einem Magenleiden, das nach der Röntgenaufnahme als chronischer Magenkatarrh aufgefaßt wurde. 1926 erfolgte eine Netzhautablösung im linken Auge, ohne daß der Kranke eine Ursache angeben kann. Seit dieser Zeit besteht links Amaurose. Im Alter von 21 Jahren litt der Patient an Polyarthritis acuta, die ohne Komplikationen verlief. Im übrigen war der Patient bis zum Ende des Jahres 1934 gesund.

Anfang Januar 1935 beginnen sich Beschwerden bemerkbar zu machen. Der Kranke klagte damals über Müdigkeit und allgemeine Abgeschlagenheit. Er wird in zunehmendem Maße schweratmig. Der Appetit ist schlecht und das an sich schon schlechte Allgemeinbefinden wird durch heftige Diarrhoen noch mehr beeinträchtigt. Auf letztere ist wohl das starke Durstgefühl zurückzuführen, das dem Patienten damals auffiel und das geringer wurde, als die Durchfälle später aufhörten. Die Gesichtsfarbe ist manchmal etwas gelblich gewesen und zeitweise trat auf dem rechten Ohr Schwerhörigkeit auf. Schon im Januar bemerkte der Patient in der Haut der Unterschenkel punktförmige Blutungen, die später eine braune Farbe annahmen. Zungenbrennen oder irgendwelche Symptome einer funikulären Myelose hat der Patient niemals bemerkt. Trotz des mäßigen Appetits glaubt er

nicht stark an Gewicht abgenommen zu haben. Er selbst hat seine Beschwerden als Grippe aufgefaßt, bis am 8. April plötzlich eine akute Verschlechterung mit hochgradiger Atemnot und kolikartigen Schmerzen in der Lebergegend eintrat. Die Schmerzen strahlten nach dem rechten Schulterblatt und in das rechte Schultergelenk aus. Außerdem begann das Zahnfleisch zu bluten. Während die Temperatur vorher angeblich immer normal gewesen war, trat jetzt Fieber auf. Die geschilderten Beschwerden hatten anfallsweisen Charakter und wurden durch Wärme günstig beeinflußt. Weil die Anfälle sich aber in kurzen Intervallen ständig wiederholten, suchte der Kranke am 11. April die Klinik auf. Ein Abusus irgendwelcher Art wird verneint.

Status praesens: (11. IV. 1935)

56jähriger Mann in schlechtem Allgemeinzustand. Die Haut ist gelblich verfärbt und die sichtbaren Schleimhäute sind blaß. Das Gewicht beträgt 70,9 Kg.

Kopf: Normale Konfiguration, eine Druck- oder Klopfempfindlichkeit besteht nirgends.

Augen: Die linke Pupille ist getrübt. Eine Reaktion derselben auf Licht und Konvergenz ist nicht nachweisbar. Völlige Amaurose. Das rechte Auge ist ohne krankhaften Befund.

Die Nase ist frei durchgängig, die Ohren ohne Befund.

Mund: Starker Foetor, sehr trockene Lippen. Die Zunge ist trocken und mit einem braunen Belag bedeckt. Eine geringe Atrophie der Papillen liegt nur an den hinteren Seitenwänden vor. Dort sieht man auch eine blutende Arrosion. Der Rachen ist leicht gerötet. Tonsillen ohne pathologischen Befund.

Hals: Keine Struma, keine tastbare Drüsenvergrößerung.

Thorax: Symmetrische Konfiguration. Die Wirbelsäule zeigt keine Verkrümmungen. Die Atemexkursionen sind gleichmäßig und ausreichend.

Pulmones: Grenzen an normaler Stelle und bei der Atmung gut verschieblich. Eine Schallverkürzung ist nirgends nachweisbar. Das Atemgeräusch ist überall vesikulär. Hinten unten hört man beiderseits feinblasige, nicht klingende Rasselgeräusche.

Cor: Grenzen nicht verbreitert. Die Töne sind leise. Über der Spitze hört man ein lautes systolisches Geräusch.

Aktion: Regelmäßig, nicht beschleunigt.

Blutdruck 150/90 (nach Riva Rocci).

Abdomen: Geringe Spannung der Bauchdecken. An der linken Seite ist etwas unterhalb der Nabelhöhe eine etwa handtellergroße Dämpfungszone nachweisbar. Die Milz ist hier deutlich tastbar. Der untere Leberrand steht zwei Querfinger unterhalb des Rippenbogens. Zwischen Mamillarlinie und mittlerer Axillarlinie findet sich rechts eine druckempfindliche Stelle. Auch die rechte Scapula ist druckempfindlich.

Urogenitalsystem: Kein pathologischer Befund feststellbar.

Extremitäten: An beiden Unterschenkeln sind bräunliche Flecken sichtbar, die von petechialen Blutungen herrühren.

Reflexe: Sämtliche normalen Reflexe sind gut auslösbar, pathologische fehlen.

Am 11. IV. 35, also am Tage der Klinikaufnahme wurde folgender Blutbefund erhoben:

Haemoglobin = 45 %; Färbeindex = 1,22; Erythrocyten = 1,85 Millionen; Leukocyten = 7 650. Davon waren Stabkernige = 4 %; Segmentkernige = 48 %; Lymphocyten = 37 %; eosinophile Leukocyten = 2 %; Mononucleäre = 4 %; Lymphoblasten = 2 %. Im roten Blutbild wurden außer der hochgradigen Anaemie eine Poikilocytose und eine Anisocytose festgestellt. Die Färbung auf Reticulocyten ergab 9 ‰ vitalgranulierte Zellen. Ferner wurden 82 500 Thrombocyten gezählt.

Da das gelbliche Aussehen des Patienten, der erhöhte Färbeindex, die Aniso- und Poikilocytose und die Thrombopenie an eine Blutkrankheit denken ließen, wurde eine Magenfunktionsprüfung vorgenommen, die eine völlige Anacidität ergab. Diese und der auf Sanguis positive Stuhl erforderten eine Röntgenaufnahme des Magendarmtraktes, um einen malignen Tumor ausschließen zu können. Die Röntgendiagnose lautete:

Kein Anhalt für einen Tumor. Dasselbe Ergebnis wurde durch die Rektoskopie erziehlt, durch die eine glatte Schleimhaut des Rektum festgestellt wurde. Auf Grund dieser Resultate wurde die Diagnose perniciöse Anaemie in Erwägung gezogen und eine Messung der Erythrocyten vorgenommen. Dabei wurden Durchmesser zwischen 8,4 μ und 8,6 μ gefunden. Der von Nägeli angegebene, von mehreren Autoren aber bestrittene Durchmesserwert für Megalocyten von über 10 μ kann in diesem Falle keine Berücksichtigung finden, denn die Durchmesser wurden mit dem Bock'schen Apparat, der auf dem Piperschen Prinzip beruht, gemessen. Bock (40) stellte mit diesem Apparat die Normalwerte der Erythrocyten zwischen 7,15 μ und 7,65 μ liegend fest. Der Mittelwert der Makrocyten beträgt

nach seiner Messung 7,95 μ und der Mittelwert der Perniciosa-megalocyten liegt bei 8,35 μ. Berücksichtigt man den Färbeindex von 1,22, so ist wohl an dem Vorhandensein von Megalocyten in unserem Falle kein Zweifel. Bei den weiteren Untersuchungen wurden folgende Feststellungen gemacht:

Urin: Leichte Albuminurie, im Sediment einzelne granulierte Cylinder und mehrere Leukocyten. Zucker negativ. Bilirubin negativ. Urobilin schwach positiv, Urobilinogen negativ.

Blut: Wassermann'sche Reaktion negativ. Bilirubin direkt negativ, indirekt 0,21 mg %. Blutsenkung nach Westergreen: 1. Stunde = 163, 2. Stunde = 165, nach 24 Stunden = 175 mm. Blutgruppe A.

Verlauf: Die kolikartigen Erscheinungen wiederholten sich in der Klinik nicht mehr. Wohl waren noch Schmerzen in der Lebergegend und in der rechten Schulter vorhanden, aber sie ließen langsam nach. Das Fieber ging bis auf subfebrile Temperaturen zurück und das Allgemeinbefinden war leidlich. Sofort nach der Feststellung der hochgradigen hyperchromen Anaemie wurde Leberkost verabreicht und außerdem das injizierbare Pernaemyl in Dosen von täglich 2 ccm intramuskulär gegeben. Die Anacidität wurde mit Mixtura acida und Stomopson angegangen. Bis zum 22. April blieb der Zustand leidlich, die Temperaturen waren subfebril. Am folgenden Tage trat eine akute Verschlechterung ein. Der Patient klagte über erhebliche Schmerzen an der Stelle der letzten Pernaemylinjektion, deren Einstichstelle blau verfärbt und etwa handtellergroß infiltriert war. Die Temperatur stieg von 37,4 Grad vormittags auf 38,7 Grad. Der Patient erbricht den Morgenkaffee. Die Säurewerte des Erbrochenen, in dem etwas Blut enthalten ist, betragen für freie Salzsäure −27, für die Gesamtacidität +30. Mittags erfolgt Schüttelfrost und Collaps. Auf Herz- und Kreislaufmittel bessert sich der Zustand, sodaß der Patient wieder ansprechbar wird. Nachmittags wiederholt sich der Schüttelfrost, nach welchem die Temperatur auf 41 Grad steigt. Auffällig sind die starken Zahnfleischblutungen. Der Kranke kollabiert zum zweiten Mal. Trotz großer Mengen Kreislaufmittel erholt er sich nicht wieder. Der Exitus erfolgte um 12 Uhr nachts.

Außer dem Blutbild am Tage der Klinikaufnahme (11. IV.) wurden zur Klärung der Diagnose auch am 15. 17. 21. und 23. April Blutuntersuchungen durchgeführt, deren Ergebnisse in folgender Tabelle gleichzeitig mit dem der ersten Untersuchung bekanntgemacht werden:

	11. 4.	15. 4.	17. 4.	21. 4.	23. 4.
Haemoglobin	45 %	42 %	42 %	42 %	42 %
Färbeindex	1,22	1,24	1,15	1,14	1,15
Erythrocyten	1,85 Mill.	1,72 Mill.	1,84 Mill.	1,85 Mill.	1,84 Mill.
Leukocyten	7650	7100	6000	10700	12750
Stabkernige	4 %	4 %			
Segmentkernige	48 %	49 %			
Lymphocyten	37 %	44 %			
Eosinophile	2 %	—			
Monocyten	4 %	2 %			
Mastzellen	—	—			
Lymphoblasten	2 %	—			
Reticulocyten	9 ‰	8 ‰	8 ‰		
Thrombocyten	82500	81300			

Im Vordergrund des klinischen Bildes steht die hyperchrome Anaemie. Außer dieser zeigt das rote Blutbild Aniso- und Poikilocytose und Megalocytose. Die Reticoulocytenbildung ist erhöht, was für eine gesteigerte Tätigkeit des erythropoetischen Apparates spricht. Die Leukocytenzahl ist normal, bis einige Tage ante exitum eine Vermehrung bis auf 12 750 festgestellt wird. Es besteht eine mäßige relative Lymphocytose. Vorstufen der neutrophilen polymorphkernigen Leukocyten wurden nicht gefunden. Die Thrombocytenzahl ist wesentlich erniedrigt, worauf wohl die petechialen Blutungen in die Haut der Unterschenkel und die Zahnfleischblutungen zurückzuführen sind. Der Blutbefund, der zweifellos eine große Ähnlichkeit mit dem der Biermer'schen Anaemie hat, wird ergänzt durch das übrige klinische Bild, in dem vor allem die völlige Anacidität, die gelbliche Verfärbung der Haut, die Neigung zu Blutungen und der an sich gute Ernährungszustand auffallen. Auf Grund dieser Symptome kommt die Leiche unter der klinischen Diagnose „atypische Form der perniciösen Anaemie" zur Sektion.

Differenzdiagnostisch kommt, wie schon erwähnt wurde, wegen der Anacidität und der positiven Sanguisprobe im Stuhl ein Tumor des Magendarmkanals in Frage, der aber durch die Röntgenaufnahme und die Rektoskopie ausgeschlossen werden konnte.

Überdies wäre eine Anaemie durch einen Tumor oder durch Haemorrhoidalblutungen sekundärer Natur gewesen, hätte also einen Färbeindex unter 1 gehabt. Man muß daher das Blut im Stuhl auf die haemorrhagische Diathese zurückführen, die auch die petechialen Blutungen an den Unterschenkeln und die Zahnfleischblutungen bedingt. Damit liegt allerdings eine Abweichung von dem typischen Bilde der Anaemia perniciosa vor, bei welchem kein okkultes Blut im Stuhl vorkommt. Auch die

essentielle hypochrome Anaemie muß trotz ihres niedrigen Färbeindexes differenzialdiagnostisch Berücksichtigung finden. Unter diesem Begriff faß Schulten (12) die einfache achylische, die achlorhydrische Anaemie und die achylische Chloranaemie zusammen. Dadurch, daß bei diesen Krankheiten außer der Anaemie auch normale Leukocytenverhältnisse, Anisocytose, Störungen der Magensekretion und das Fehlen von Zeichen der Haemolyse im Serum und im Urin zum klinischen Bild gehören, besteht eine ziemlich große Ähnlichkeit mit dem beschriebenen Fall. Vor allem wird nach Schulten (13) die achylische Chloranaemie oft mit perniciöser Anaemie verwechselt. Bei ersterer ist zwar ein Mangel an Pepsin und Labferment, nicht aber eine Anacidität vorhanden. Auch die anderen Erscheinungsbilder der essentiellen hypochromen Anaemie können differentialdiagnostisch abgelehnt werden, weil sie, ganz abgesehen von dem niedrigen Färbeindex viel chronischer verlaufen und eine günstige Prognose haben. Eine weitere Möglichkeit, die differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden muß, ist die konstitutionelle haemolytische Anaemie, (haemolytischer Ikterus), die auch manchmal unter erhöhtem Färbe Index bei gleichzeitigem Vorhandensein von Makrocyten verläuft. Außerdem ist auch bei ihr ein spodogener Milztumor vorhanden und es treten anfallweise kolikartige Schmerzen in der Milz und Gallenblasengegend auf. Da diese Krankheit familiär auftritt und immer über die erkrankten Familienmitglieder übertragen wird, war die Familienanamnese wichtig. Aber es konnte kein Fall von haemolytischem Ikterus wie überhaupt keine Blutkrankheit in der Ascendenz nachgewiesen werden. Außerdem zeigt das Blutbild bei dieser Krankheit charakteristische Eigentümlichkeiten: Die Erythrocyten sind teilweise kugelförmige Mikrocyten. Ferner ist als Zeichen einer erhöhten Knochenmarkstätigkeit eine erhebliche Vermehrung der Reticulocyten, die 30‰ und mehr betragen kann, vorhanden. Eine Folge der hochgradigen Haemolyse bei haemolytischem Ikterus ist der erhöhte Bilirubingehalt des Serums, das mehr oder weniger gelb bis gelbbraun aussieht. Quantitative Messungen ergeben 1,0—6,0 mg %, während in dem beschriebenen Fall nur 0,21 mg % nachgewiesen wurden. Auch der Urinbefund, der keine vermehrte Urobilinogen- und Urobilinausscheidungen zeigt, spricht gegen den haemolytischen Ikterus. Die Bestimmung der osmotischen Resistenz der Erythrocyten gegen hypotonische Kochsalzlösung, die ein wichtiges Hilfsmittel in der Unterscheidung zwischen perniciöser Anaemie und haemolytischem Ikterus ist, wurde leider nicht gemacht. Aber

trotz dieser Versäumnis ist der letztere wegen des oben erwähnten abweichenden Verhaltens der Blut-Urinchemie abzulehnen, ganz abgesehen davon, daß die Anacidität des Magens überhaupt nicht in das Bild des haemolytischen Ikterus hineinpaßt. Den beschriebenen Fall auf Grund der kurz ante exitum aufgetretenen Schüttelfröste und hohen Fieberzacken als Sepsis aufzufassen ist nicht angängig. Denn die Temperaturen waren bis auf das erwähnte Stadium und kurz vor der Klinikaufnahme normal oder subfebril. Schüttelfröste sind vorher nicht vorgekommen. Bei der Sepsis ist zwar auch eine manchmal hochgradige Anaemie vorhanden, aber sie ist immer hypochrom. Die Leukocyten sind bei der Sepsis meistens nicht oder nur in geringem Maße vermehrt, ein Befund also, der mit dem des beschriebenen Falles übereinstimmen würde. Aber infolge von Verminderung der Lymphocyten kommt es bei Sepsis zu einer relativen Vermehrung der neutrophilen Leukocyten, besonders der jugendlichen und stabkernigen. Im Blutbild des Patienten liegt aber eine Verminderung dieser Zellen, also eine relative Lymphocytose vor. Außerdem ist weder eine Infektionspforte gefunden worden, noch sind irgendwelche Metastasen nachgewiesen worden.

Die ziemlich hochgradige Anaemie, die Thrombopenie, die trotz des Fiebers normale Leukocytenzahl und die haemorrhagische Diathese könnten, da sich die Krankheit außerdem in wenigen Monaten entwickelte, an eine aplastische Anaemie denken lassen. So beschreibt D e n e c k e (14) einen Fall von aplastischer Anaemie, die ein für perniciöse Anaemie typisches Blutbild mit Megalocyten, absoluter Leukopenie und relativer Lymphocytose, Glossitis und gut erhaltenes Fettpolster hatte. Auch dieser Fall hätte die Diagnose Biermer'sche Anaemie veranlaßt, wenn eine Spur eines haemolytischen Prozesses hätte gefunden werden können. Aber das Serum war blaß, der Bilirubinspiegel niedrig und die Urobilinogenurie fehlte stets. Die klinische Diagnose lautete daher „aplastische Anaemie mit perniciösem Blutbild." Erst als eine stärkere Schwellung der Lymphdrüsen einsetzte und die Leukocytenzahl anstieg, wurde der Gedanke an Anaemia perniciosa aufgegeben und das Augenmerk auf das Verhalten der Lymphocyten gerichtet. Aber bis 24 Stunden ante exitum sind keine leukaemischen Veränderungen wahrzunehmen gewesen. Zudem war vorher eine der vergrößerten Halslymphdrüsen extirpiert und als nicht leukaemisch bezeichnet worden.

Durch die Sektion wurde überraschenderweise eine aleukaemische Lymphadenose aufgedeckt.

Die Ursache der Anaemie deutet der Verfasser folgendermaßen:

Entweder ist die latente aleukaemische Leukaemie durch Verdrängung des erythropoetischen Gewebes die Ursache der Anaemie gewesen, oder sub finem vitae hat sich auf die vorhandene aplastische Anaemie die lymphatische Leukaemie aufgepfropft.

Es ist nicht zu leugnen, das wegen des perniciosaähnlichen Bultbildes, abgesehen von den geschwollenen Lymphdrüsen, eine gewisse Ähnlichkeit mit unserem Fall besteht. Diesen aber wegen der Anaemie, der Thrombopenie und der normalen Leukocytenzahl als aplastische Anaemie bezeichnen zu wollen, ist wegen der kurz ante exitum auf 12 700 steigenden Leukocytenzahl und der stets vermehrten Retikulocytenzahl unmöglich.

Das interessante Ergebnis der Sektion verlangt, auch bei unserem Fall nach Symptomen zu suchen, die für eine Leukaemie sprechen könnten, um diese eventuell ausschließen zu können. Wie schon in der Einleitung erwähnt wurde, kann eine Leukaemie anfangs unter dem Bilde einer perniciösen Anaemie verlaufen. Die Differentialdiagnose kann dann große Schwierigkeiten bereiten, wenn nicht gar unmöglich sein, wenn die erstere aleukaemisch verläuft, wie es auch bei Denecke der Fall war. Allerdings ist eine aleukaemische Lymphadenose bei unserem Fall von vornherein auszuschließen, weil keine Schwellung irgendwelcher Lymphdrüsen, wie sie bei Denecke vorhanden waren, gefunden wurde.

Aber für die myeloische Form könnten mehrere Symptome, in erster Linie der Milztumor sprechen. In Bezug auf das Blutbild sagt Nägeli (5), daß auch bei der Myelose in manchen Fällen Aniso - und Poikilocytose und auch Normo - und Makroblasten gefunden werden. Außerdem kann bei gleichzeitiger schwerer Anaemie der Färbeindex leicht erhöht sein. Während er sich aber dem Vorkommen von Megaloblasten bei Myelosen gegenüber ablehnend verhält, erklärt Hirschfeld (15), daß vor allem bei manchen Fällen von aleukaemischer Myelose bei höheren Graden von Anaemie auch bisweilen Megaloblasten vorkommen. In diesem Sinne spricht auch der Fall von Hartmann (10) und Voit, der anfangs einen Färbeindex über 1, Leukopenie, ausgesprochene Aniso- und Poikilocytose aufwies, und bei dem neben Mikro- und Makrocyten auch viele Megalocyten gefunden wurden. Ferner bestand ein enormer Reichtum an Normoblasten. Als in späteren Stadien viele Myelocyten und

Myeloblasten im Blutbild auftraten, wurde die Diagnose aleukaemische Myelose mit schwerer Anaemie gestellt, die durch die Obduktion bestätigt wurde. Auch bei unserem Fall könnte nur die aleukaemische Form der myeloischen Leukaemie in Frage kommen, bei der die Leukocytenzahl lange oder dauernd normal sein kann. Allerdings fehlt ihm das Charakteristikum, die qualitative Veränderung des weißen Blutbildes, ohne die nach Nägeli (5) keine akute myeloische Leukaemie diagnostiziert werden darf: Es sind weder Myeloblasten noch Myelocyten gefunden worden. Es ist möglich, daß diese Zellen im Endstadium der Krankheit, als die Leukocytenzahl auf 12750 stieg, zwar im kreisenden Blut erschienen sind, aber nicht gefunden wurden, weil eine qualitative Differenzierung der Leukocyten wegen des im großen Ganzen für Biermer'sche Anaemie sprechenden Blutbildes nicht mehr vorgenommen wurde. Wären diese Vorstufen der neutrophilen polymorphkernigen Leukocyten in großer Zahl entdeckt worden, so würde auch wie bei Hartmann und Voigt kurz ante exitum die Diagnose aleukaemische Myelose gestellt worden sein. Hätte man sie aber nur vereinzelt gefunden, so wäre höchstwahrscheinlich nichts mehr an der gestellten Diagnose „atypische Form der perniciösen Anaemie" geändert worden. Denn bei typischer perniciöser Anaemie wurden in vielen Fällen Myelocyten gefunden und zwar bei Schindler (16) 1—2 %, bei Kurpjuweit und bei Bloch-Hirschfeld (16) bis 9,5 %. Auch Ziegler (17) sagt, daß man bei Erscheinungen von Myelocyten im Blutbild der perniciösen Anaemie keineswegs eine Beziehung zu leukaemischen Prozessen erblicken darf. Sie sind nur die Folge der Erschöpfung des Knochenmarkes, das schließlich infolge mangelhafter Neubildung nicht nur polymorphkernige, sondern auch rundkernige Neutrophile hinaussendet. Nach Zadeck (18) wurden Myelocyten und Metamyelocyten in den schweren Krankheitsstadien der perniciösen Anaemie häufiger gefunden als vermißt. Sie sind dabei durchaus kein Zeichen myeloischer Hyperaktivität, denn sie verschwinden in den Remissionen sehr bald wieder. Verfasser erklärt das Auftreten dieser myeloischen Vorstufen durch schwerste Giftwirkung auf das Knochenmark, das trotz maximaler Anstrengung nur spärlich Granulocyten in die Blutbahn werfen kann. Die Folge ist also eine Leukopenie. Als Ausdruck dieser toxisch bedingten Hemmung erscheinen dann hier und da spärliche Myelocyten.

Nach diesen Überlegungen ist es auf Grund der Blutbefunde vom 11. IV. und 15. IV. 35 klinisch unmöglich, unseren Fall als aleukaemische myeloische Leukaemie zu diagnostizieren. Nun

geben Hirschfeld und Dünner (19) zwar an, daß es sowohl Arten von aleukaemischer Myelose als auch von aleukaemischer Lymphadenose gäbe, bei denen jede Veränderung des weißen Blutbildes fehlt. Sie beschreiben einen Fall mit nur 400 Leukocyten, die sich aus 11 % polymorphkernigen Leukocyten, 6 % Monocyten und 83 % rundkernigen Elementen, die man auf Grund ihrer zarten Konstruktur als Myeloblasten auffassen muß, obwohl die Verfasser selbst zugeben, daß sie bisweilen nicht unterscheiden konnten, ob es sich um Myeloblasten oder um Lymphocyten gehandelt habe. Durch die Obduktion wurde der Fall als aleukaemische Myeloblastenleukaemie klargestellt. Die rundkernigen Elemente waren also wirklich Myeloblasten gewesen und die Ansicht der Verfasser, die das völlige Fehlen einer Blutveränderung bei aleukaemischen Leukaemien als möglich hingestellt hatten, ist damit durch den eigenen Fall widerlegt.

Der Milztumor und die Lebervergrößerung bei unserem Patienten, die den Hauptanlaß zu den auf die Leukaemie hinzielenden differentialdiagnostischen Überlegungen gegeben haben, die aber auf Grund des Blutbildes abgelehnt wurden, sind auch die Ursache an einen Krankheitsbegriff zu denken, der heutzutage von vielen Autoren abgelehnt wird. Es ist die Pseudoleukaemie, ein Ausdruck, der von Cohnheim geprägt wurde. Man versteht darunter eine Krankheit, die anatomisch und histologisch der Leukaemie völlig gleicht, sich aber durch den Blutbefund von ihr unterscheidet, also sehr nahe Beziehungen zur aleukaemischen Form der Leukaemien hat. Neuerdings ist von Grawitz (20) und Nägeli die Pseudoleukaemie im Cohnheim'schen Sinne und pseudoleukaemieartige Krankheiten unter dem Sammelbegriff Pseudoleukaemie zusammengefaßt worden. Hirschfeld (20) gibt folgendes Urteil über diesen Begriff ab:

Die Pseudoleukaemie ist keine anatomisch-histologisch wohlcharakterisierte Krankheit, sondern lediglich ein klinisch-symptomatologischer Begriff, der nur als Verlegenheitsdiagnose anzusprechen ist, daher am besten ganz fallen zu lassen ist und möglichst schon intra vitam durch die anatomische Diagnose ersetzt werden sollte. Auch Schridde (21) lehnt den Begriff Pseudoleukaemie ab, unter dem die verschiedensten Veränderungen: Infektiöse Granulome, geschwulstartige Hyperplasien und echte Geschwülste zusammengestellt wurden. In unserem Fall hätten der Milztumor, das normale weiße Blutbild und die Anaemie der seltenen Sonderform der Pseudoleukaemie, der rein lienalen Pseudoleukaemie, die auch als Anaemia splenica bezeich-

net wurde, entsprochen. Aus obigen Gründen ist von dieser Bezeichnung abzusehen.

Alle diese differentialdiagnostischen Überlegungen führen also zu dem Resultat, daß keine der erwähnten Krankheiten für den beschriebenen Fall in Frage kommen kann. Zu untersuchen sind jetzt noch die Symptome, die gegen die gestellte Diagnose: Atypische Form der perniciösen Anaemie sprechen.

Die Angaben aus der Anamnese über Müdigkeit, Appetitlosigkeit, gelbliche Verfärbung der Haut, Diarrhoeen, das gute Fettpolster und die petechialen Blutungen sind im Sinne der Biermer'schen Anaemie zu verwerten. Auffällig aber ist die kurze Dauer der Krankheit, die im Ganzen nur 4 Monate dauerte, während die typische perniciöse Anaemie immer einen viel chronischeren Verlauf hat. Auch die bei ihr typischen Remissionen sind nicht aufgetreten und von einer Glossitis Hunteri, die Pappenheim (22) für ein für Biermer'sche Anaemie beinahe pathognomonisches Zeichen hält ist weder anamnestisch noch während der Beobachtungszeit etwas festgestellt worden. Ferner fehlen in der Anamnese die häufig vorkommenden funikulären Symptome, die auch in der Klinik vermißt wurden. Schwerwiegende Gründe, die gegen eine Anaemia perniciosa sprechen, liegen wie schon erwähnt wurde, im Blutbild. Es wurden zwar Megalocyten gefunden, aber es fehlt die charakteristische Leukopenie. Es trat sogar kurz vor dem Exitus eine Leukocytose ein.

Auf verschiedene in der Literatur beschriebene Fälle, bei denen trotz der durch die Obduktion sichergestellten Diagnose Biermer'sche Anaemie keine Megaloblasten gefunden wurden, wurde schon früher hingewiesen.

Was das weiße Blutbild desselben betrifft, so ist es, abgesehen von der fehlenden Leukopenie auch in der qualitativen Zusammensetzung etwas atypisch: Einmal ist die relative Lymphocytose 37 % bezw. 44 % zu gering für perniciöse Anaemie, andererseits sind bei der typischen Form Eosinophile, Mastzellen und Monocyten vermindert oder fehlen ganz. Bei unserem Fall fehlen aber nur die Mastzellen, während die anderen genannten Zellen normale Zahlenverhältnisse aufweisen.

Ein weiteres, sehr wichtiges Argument, das gegen die Diagnose: Biermer'sche Anaemie in unserem Falle spricht, ist das Fehlen von Zeichen der Haemolyse. Denn erstens werden Urobilinogen und Urobilin im Urin vermißt, zweitens ist der Bilirubinspiegel des Blutes mit indirekt 0,21 mg % nicht erhöht.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist bei Anaemia perniciosa zwar beschleunigt, aber eine derartige Beschleunigung wie in unserem Falle mit 163 nach der ersten und 165 nach der zweiten Stunde übersteigt wesentlich die Grenzen des typischen Bildes.

Nachdem durch die entsprechenden Untersuchungen die hochgradige Anaemie mit dem erhöhten Färbe-Index, die Megalo-, Aniso-, Poikilocytose und die völlige Anacidität festgestellt worden war, wurde Leberkost und tägl. 2 ccm Pernaemyl intramuskulär gegeben. Bekanntlich tritt bei der typischen perniciösen Anaemie nach einigen Tagen als Zeichen von gesteigerter Tätigkeit des erythropoetischen Apparates die sogenannte Retikulocytenkrise auf. Das Zählungsergebnis der vital granulierten Erythrocyten betrug aber sowohl am Tage der Aufnahme als auch am 23. April 9 ‰. Diese Zahl ist gegenüber der Norm mit 1—2 ‰ zweifellos erhöht, aber eine Retikulocytenkrise, also eine wesentliche Vermehrung ist nach der Lebertherapie nicht erfolgt. Auch durch diese Tatsache läßt sich die gestellte Diagnose angreifen, denn es sind in der Literatur erst außerordentlich wenige Fälle von unkomplizierter Biermer'scher Anaemie publiziert worden, bei denen die Lebertherapie erfolglos war.

Die genaue Analyse des beschriebenen Falles zeigt, daß viele Einwände gegen die gestellte Diagnose „atypische Form der perniciösen Anaemie" zu erheben sind. Weil es aber ausgeschlossen ist, ihn unter einem der differentialdiagnostisch erwähnten Krankheitsbilder unterzubringen, so sind wir gezwungen, die Frage nach der klinischen Diagnose offen zu lassen. Wäre das Fehlen der Megaloblasten im roten Blutbild die einzige Abweichung vom typischen Bilde der Biermer'schen Anaemie gewesen, so hätten wir trotz der Nägeli'schen Forderung dem Schulten'schen (7) Vorschlage folgen können, der diejenigen Fälle, die bei klinischer Übereinstimmung oder Ähnlichkeit das megaloblastische Blutbild nicht zeigen, der Biermer'schen Anaemie zuteilt. Ihre haematologische Eigenart soll nach Schulten durch das Wort „sekundär" oder „aplastisch" bezeichnet werden. Der Milztumor und das Fehlen von Erscheinungen der Haemolyse, ganz abgesehen von dem Verlauf sind aber Symptome von derart großer Bedeutung, daß der Schulten'sche Vorschlag für unseren Fall nicht annehmbar ist.

Diese Unklarheiten unseres Falles wurden nun in überraschender Weise durch die Sektion, deren Ergebnis ich mitteilen möchte, beseitigt.

Obduktion 12 Stunden nach dem Tode.

Länge der Leiche 166 cm; Körpergewicht 69 Kg.

Kräftige männliche Leiche im vorzüglichen Ernährungszustand mit reichlichem Fettpolster. Haut blaß. Totenstarre in allen Gliedern. An der ganzen Rückseite violette, diffuse Totenflecke. An beiden Oberschenkeln und in der rechten Ellenbeuge Injektionsstellen.

Bei Eröffnung des fettreichen Abdomens wird das fettreiche Netz sichtbar, das die geblähten Därme in der ganzen Ausdehnung des Abdomens bedeckt. Peritoneum spiegelglatt, ohne Auflagerungen. Die Leber überragt den rechten Rippenbogen in der Medioclavicularlinie nicht. Zwerchfellstand rechts 4. Rippe; links 4. Intercostalraum. Im Abdomen keine freie Flüssigkeit. Appendix frei beweglich, zeigt keine Anzeichen einer Vorausgegangenen Entzündung. Bei Wegnahme der Sternum und der noch nicht verkalkten Rippenknorpel sinken beide Lungen zurück. Pleurae sind spiegelglatt, keine Verwachsungen und auch keine Flüssigkeitsansammlung in den Pleurahöhlen. Der Herzbeutel liegt etwa handtellergroß von Lunge unbedeckt vor. Der fettreiche Herzbeutel enthält wenige ccm einer braunen Flüssigkeit. Auf dem Epicard stellenweise punktförmige Blutungen. Die Herzgröße entspricht etwa der Faust der Leiche. Herzostien gut durchgängig. In beiden Herzhöhlen Speckgerinnsel. Tricuspidalklappe und Pulmonalklappe sind gleichwie die Mitralis und Aortenklappe zart, ohne Auflagerungen und ohne Verwachsungen. Die Arteria pulmonalis ist glatt, ohne Einlagerungen. Die Aorta hat geringe weiße etwas erhabene derbe Einlagerungen in ihrer Intima. Die Kranzgefäße zeigen dieselben Einlagerungen wie die Aorta, nur in verstärktem Grade, ohne Verengung des Lumens. Der Herzmuskel ist auf dem Schnitt gleichmäßig braun getönt. Das Herz ist nicht erweitert. Beide Lungen haben glatte, spiegelnde Oberfläche ohne Belag. Auf dem Schnitt fällt der vermehrte Saftgehalt auf, bei normalem Luftgehalt. In beiden Unterlappen außerdem vermehrter Blutgehalt. Die Zungengrundtonsillen sind vergrößert. Die Gaumenmandel ist entfernt. Der Oesophagus hat glatte graue Schleimhaut. Die Trachea und der Larynx haben gerötete Schleimhaut. Die Schilddrüse ist nicht vergrößert. Sie hat gleichmäßig graue Schnittfläche. Die Bifurkationsdrüsen sind weich, auf dem Schnitt schwarz. Magen und Duodenum haben glatte graue, defektlose Schleimhaut. Die normalgroße, glatte Gallenblase ist mit grüner fadenziehender Flüssigkeit gefüllt. Die Gallenblasenschleimhaut ist samtartig, dunkelgrün. Gallenwege sind gut durchgängig. Die normalgroße Leber hat etwas derbe Konsistenz und glatte Oberfläche, die mit dem Zwerchfellperi-

toneum verklebt ist. Die Leberoberfläche und die Leber ist auf dem Schnitt hellbraun. Die Milz ist stark vergrößert und hat eine glatte, livide Oberfläche. Sie ist etwas derb. Auf dem Schnitt sind rote Pulpa und Trabekel vorherrschend. Das Pankreas ist normal groß, auf dem Schnitt ist deutlich der drüsiglappige Bau zu erkennen. Die Pfortader ist glatt und durchgängig. Die Nebennieren sind normal groß. Sie haben eine schmale graue Rinde und rotbraunes, zerfließliches Mark. Die beiden Nieren sitzen in einer reichlich ausgebildeten Fettkapsel. Die Capsula fibrosa läßt sich leicht abziehen. Die Nierenoberfläche ist etwas livid und glatt. Auf dem Schnitt ist das Nierenparenchym deutlich in Rinde und Mark geschieden. Die Nierenbecken und die Ureteren sind glatt und gut durchgängig. Die Harnblasenschleimhaut zeigt rotviolette Verfärbung. Die Prostata ist etwa kastaniengroß und mäßig derb. Aus den Samenblasen entleert sich etwas braune Flüssigkeit. Im Plexus prostaticus sind die Venen mit Blutgerinnsel gefüllt. Beide Hoden zeigen keinen pathologischen Befund. In beiden Schenkelvenen ist nur flüssiges Blut. Die Bauchaorta hat derbe beetartig erhabene, weiße Einlagerungen. Die Sinus des Schädels sind blutgefüllt. Sie enthalten keine Thromben. Die Hirnbasisgefäße sind zart, sie enthalten etwas Blut. Die Meningen sind zart, ohne Auflagerungen. In den Ventrikeln findet sich etwas Liquorflüssigkeit. Im übrigen zeigt das Hirn keinen pathologischen Befund. Der Oberschenkelknochen zeigt auf dem Schnitt in der Dia- und Epiphyse rotes Mark.

Anatomische Diagnose: Allgemeine Anaemie der Organe. Magenulcusnarbe. Milztumor. Atheromatose der Aorta. Fettleber.

Histologisches Ergebnis:

Leber und Milz: Myeloische Leukaemie. Niere ohne Befund.

Knochenmark: Stark durchblutetes Fettmark.

Die Anaemia perniciosa konnte bei der Obduktion wegen Fehlens der Haemosiderose, die nach Nägeli (5) zur Beweisführung dieser Krankheit dient, ausgeschlossen werden. Weitere Sektionsbefunde, die gegen die gestellte Diagnose sprechen, sind der Milztumor und die fehlende Tigerung des Herzmuskels, die nach Sternberg (23) bei Biermer'scher Anaemie regelmäßig vorhanden ist. Außerdem finden sich in Leber und Milz bei unserem Fall Blutbildungsherde, die nach der Auffassung Schridde's (21) bei der perniciösen Anaemie nicht vorkommen. Schridde widerspricht damit der Erklärung von Meyer und Heineke (2), daß dieselbe myeloische Umwandlung der Milz und Leber, wie sie bei myeloischer Leukaemie gefunden

wird, fast mit gesetzmäßiger Regelmäßigkeit auch bei perniciöser Anaemie vorkomme. Auch Hirschfeld (19) und Dünner sind der Ansicht, daß die Milz außer bei Leukaemie auch bei Anaemien und ausgedehnten metastatischen Tumoren des Knochenmarkes myeloid umgewandelt sein kann.

Durch die Autopsie wurde also festgestellt, daß es sich in unserem Falle weder um einen Übergang von Anaemia perniciosa in myeloische Leukaemie, noch um das gleichzeitige Bestehen beider Krankheiten, noch überhaupt um eine Biermer'sche Anaemie gehandelt hat. Sondern wir haben eine atypische Form der ziemlich seltenen aleukaemischen myeloischen Leukaemie vor uns. Die Atypie liegt in dem völligen Fehlen einer qualitativen Veränderung des weißen Blutbildes, denn es wurden weder Myeloblasten noch Myelocyten gefunden. Ferner ist die dauernde Herabsetzung der Thrombocytenwerte ein für myeloische Leukaemie abnormer Zustand. Nach Nägeli's (5) Auffassung ist er dadurch zu erklären, daß bei Myelose im Terminalstadium und bei stürmisch einsetzenden Myelosen im Knochenmark keine Riesenzellen mehr gebildet werden. Infolgedessen geht dann die Thrombocytenzahl auf minimale Werte zurück. Weniger vom typischen Bild der Leukaemie mit myeloischem Blutbild abweichend ist die anfangs normale Zahl der Leukocyten, die kurz ante exitum auf subleukaemische Werte stieg und die begleitende Anaemie mit perniciosaähnlichem Blutbild. Damit entspricht der Fall der Definition, die Pappenheim (24) für die atypische Leukaemie geprägt hat: Sie sind Blutleukaemien, deren haemocytologisches Bild vom Ehrlich'schen Schema abweicht, nicht aber deren anatomisches Substrat eine histologische Atypie aufweist.

Es ist außerordentlich schwer, das völlig abwegige Verhalten des weißen Blutbildes zu erklären. Daß in den langen Röhrenknochen nur rotes aber kein graues oder pyoides Mark wie bei typischer myeloischer Leukaemie gefunden wurde, ist vielleicht die Ursache dafür, daß keine Vorstufen der neutrophilen Leukocyten und überhaupt nur eine geringe Prozentzahl der neutrophilen Segmentkernigen festgestellt werden konnten. Es gibt übrigens noch keine allgemein anerkannte Erklärung für die Tatsache, daß bei der aleukaemischen Form der Leukaemie die Leukocytenzahl normal oder annähernd normal ist, auch wenn das Knochenmark typisch leukaemisch verändert ist. Einige Autoren führen dies auf eine sehr niedrige Resistenz der Leukocyten zurück, die sowohl bei der Leukaemie als auch bei Aleukaemie in gleicher Weise vermehrt gebildet werden.

Eine andere Möglichkeit, das atypische Verhalten der weißen Blutkörperchen zu erklären, deren Richtigkeit allerdings ziemlich unwahrscheinlich ist, ist Folgende: Es bestand trotz der durch die Obduktion festgestellten myeloischen Leukaemie eine relative Lymphocytose. Bekanntlich ist die Unterscheidung zwischen Lymphocyten und Myeloblasten oft außerordentlich schwierig. Es ist also möglich, daß die relative Lymphocytose dadurch entstanden ist, daß Myeloblasten irrtümlicherweise für Lymphocyten gehalten wurden. So erklären beispielsweise Hirschfeld (19) und Dünner, daß man bisweilen nicht unterscheiden kann, ob man Myeloblasten oder Lymphocyten vor sich hat.

Nach Nägeli (5) beruhen gewisse hohe Lymphocytenwerte bei myeloischer Leukaemie, die in der Literatur vorkommen, auf Verwechselung der Myeloblasten mit Lymphocyten.

Andere Schwierigkeiten bietet die Erklärung der Ursache der perniciosaähnlichen Anaemie. Daß sie nicht durch eine abnorm starke Haemolyse bedingt ist, wird durch das Fehlen einer Steigerung des Urobilinogens im Urin, der Erhöhung des Bilirubinspiegels im Blut und der Haemosiderose in Leber und Milz bewiesen. Der hohe Färbe-Index spricht gegen die Auffassung, welche die Anaemie durch Magendarmblutungen wegen des okkulten Blutes im Stuhl erklären möchte. Also muß die Ursache am Ort der Erythropoese selbst zu suchen sein. Bei jeder Leukaemie, bei der lymphatischen mehr als bei der myeloischen, entwickelt sich eine Anaemie, die allmählich hohe Grade erreichen kann. Wie schon früher erwähnt ist, kann der Färbe-Index dabei größer als 1 sein. Auch werden manchmal Regenerationsformen der Erythrocyten, zuweilen sogar Megalocyten gefunden. Luce (25) faßt diese Anaemie als symptomatisch myelogen auf. Sie kündigt während der aleukaemischen Latenzperiode der Knochenmarkserkrankung die später folgende Leukaemie an. Und zwar liegt primär eine lymphadenoide oder myeloide Metaplasie des Knochenmarkes vor, die den Anstoß zu einer geschwulstartigen Wucherung des praeexistierenden Erythroblastengewebes geben kann. Dieser Anstoß zur Vermehrung des Erythroblastengewebes kann außer von einem primär leukaemisch veränderten Mark auch von sich darin entwickelnden Geschwulstkeimen ausgehen, wie Kurpjuweit (26) in drei Fällen nachwies. Sie wurden klinisch für Biermer'sche Anaemie gehalten. Die Obduktion ergab aber Sarkom und Carzinom mit zahlreichen Metastasen.

In unserem Fall zeigen die Oberschenkelknochen rotes Mark, während für die gewöhnliche myeloide Leukaemie eine pyoide Beschaffenheit des Markes charakteristisch ist.

Man muß also annehmen, daß primär eine sich in mäßigen Grenzen bewegende leukaemische Markmetaplasie vorhanden war, die eine übermäßige Proliferation der Erythroblasten bewirkte. Auch Hirschfeld (27) sagt, daß das Knochenmark in vielen Fällen rot aussieht wie bei gewöhnlichen Anaemien. In der Literatur sind ziemlich viele Leukaemien beschrieben, die zeitweise ein perniciosaähnliches Blutbild zeigten. Von den meisten Autoren wurden diese Anaemien als symptomatisch aufgefaßt. So bezeichnet Masing (28) den schweren anaemischen Blutbefund in seinem Falle als graduelle Abweichung vom gewöhnlichen klinischen Bild der myeloiden Leukaemie, bei der leichte Anaemie mit Erythroblasten im Blut ja ein häufiger Befund sei. Der schon erwähnte Brucke (1) spricht von einer schweren Begleitanaemie mit perniciös anaemischem Blutbild bei lymphatischer Anaemie.

So interessant in wissenschaftlicher Hinsicht die Erklärungsversuche des atypischen Verhaltens der Leukocyten und die Auffassungen der verschiedenen Autoren über die Ursache der begleitenden Anaemie mit perniciosaähnlichem Blutbild bei dieser Leukaemie auch sein mögen, so liegt doch das für die Praxis wichtigste Ergebnis in Folgendem:

Fehlen bei einem im allgemeinen für Anaemia perniciosa sprechenden klinischen Gesamtbild die Zeichen der Haemolyse, wie erhöhter Bilirubinspiegel im Blut und vermehrtes Urobilinogen im Urin und ist ein Milztumor nachweisbar, so ist die Diagnose Biermer'sche Anaemie nur mit äußerster Vorsicht zu stellen. In diesem Falle ist eine peinlich genaue Kontrolle auf qualitative Veränderungen im weißen Blutbild vorzunehmen.

Im ersten Jahrzehnt unseres Jahrhunderts wäre unser Fall wahrscheinlich unter die Diagnose Leukanaemie gefallen. v. Leube (29), der diesen Krankheitsbegriff aufstellte, beschrieb einen Fall von hochgradiger Anaemie mit Zellen nach embryonalem Typus bei einem 10jährigen Knaben, dessen Blutbild außerdem noch eine qualitative Veränderung im Sinne einer myeloischen Leukaemie (13,6 % Myelocyten) aufwies. Auch hier ist die Diagnose perniciöse Anaemie trotz des dafür typischen Blutbefundes, der von Arneth (30) veröffentlicht wurde, abzulehnen, weil eine Siderose fehlte und weil ein Milztumor vorhanden war. Heute wird dieser Fall, der akut verlief, anders auf-

gefaßt. Nägeli (5) erklärt ihn als infektiöse Anaemie mit Knochenmarksreizung.

Drei Jahre später veröffentlichte Luce (25) einen Fall von lymphatischer Leukaemie, die das Bild einer Biermer'schen Anaemie zeigte. Die Sektion ergab: Schwere Anaemie, leukaemische Infiltration der Leber, Nieren und des Herzfleisches. In den Röhrenknochen fanden sich reichlich für perniciöse Anaemie charakteristische Elemente. Eine Haemosiderose war nicht vorhanden. Luce weist darauf hin, daß bisher noch in keinem Fall von Leukanaemie eine Siderosis der Leber nachgewiesen sei, daß also die begleitende Anaemie jedenfalls keine haemolytische gewesen sein könne.

Er folgt auch nicht dem Vorschlag v. Leubes, sondern er erklärt, daß die perniciöse Anaemie der leukanaemischen sich nur quantitativ von denjenigen Anaemien unterscheidet, die als konstantes Begleitsymptom der verschiedenen Leukaemien auftreten. Luce lehnte also schon damals eine Sonderstellung der Leukanaemie ab.

Dieselbe Auffassung über die Leukanaemie hat Pappenheim (32), der ebenfalls die Anaemie der Leukanaemie nur für ein Symptom der zugrundeliegenden Leukaemie hält.

1905 veröffentlichte Kerschensteiner (31) einen Fall, den er klinisch als Leukanaemie diagnostizierte. Es handelte sich um eine 41 jährige Frau mit hochgradiger Anaemie und erhöhtem Färbeindex. Die Leukocytenwerte waren normal. Poikilocytose und Megalocyten waren vorhanden, während Megaloblasten fehlten. Ferner bestand eine Myelocytose von 8,6 % und Milztumor. Der pathologische Anatom konnte sich weder für eine Biermer'sche Anaemie noch für eine Leukaemie entscheiden. Bezeichnend ist aber, daß eine Haemosiderose nicht nachgewiesen werden konnte, während in Milz und Leber myeloide Umwandlungen festgesetllt wurden. Kerschensteiner erklärt seinen Fall unter Berufung auf Wolff, der eine myeloide Metaplasie der Milz bei einem Fall von sicherer Biermer'scher Anaemie beschrieben hat, folgendermaßen:

Es liegt eine Steigerung der myeloiden Umwandlung der Milz vor, die aber prinzipiell nicht aus dem Rahmen der auch sonst bei perniciöser Anaemie beobachteten Vorgänge fällt. Dasselbe würde von der Leber gelten. Diese Hypothese des Verfassers lehnt Hirschfeld (33) mit dem Einwand ab, daß gerade bei der perniciösen Anaemie von Seiten der Leukocyten eine nennens-

werte Reaktion fehle, also eine Leukopenie charakteristisch sei, dagegen bei jeder Leukanaemie eine beträchtliche Reaktion von Seiten des erythropoetischen Apparates vorhanden sei. Er faßt den Fall Kerschensteiner als akute Myelose auf.

1908 publizierte Masing (28) einen Fall, dessen Blutbild die Zeichen einer megaloblastischen Anaemie und gleichzeitig der akuten Leukaemie bot mit Leber- und Milztumor. In den letzten Lebenstagen wurde Bilirubinurie und Ikterus festgestellt. Auch wurde bei der Autopsie Haemosiderose in der Leber gefunden. Es muß also eine Haemolyse stattgefunden haben. Der Verfasser hält seinen Fall für eine lymphatische Leukaemie, die mit einer haemolytischen Anaemie kombiniert ist. Er wünscht für diese Fälle, die mit bestimmten anatomischen Vorstellungen verbunden sein müssen, die Bezeichnung „Leukanaemie" aufrecht zu erhalten. Nägeli (34) erklärt heute den Fall als eine Leukaemie. Der einzige Fall von Kombination typischer perniciöser Anaemie mit myeloischer Leukaemie, der in der Literatur meines Wissens bisher noch unwidersprochen geblieben ist, ist der schon früher erwähnte von Sinek und Kohn (3). Von ihm liegt leider kein Sektionsergebnis vor, sodaß der Beweis für die Behauptung der beiden Autoren nicht völlig erbracht ist.

Abgesehen von diesen wenigen Ausnahmen wird heute der Krankheitsbegriff „Leukanaemie" allgemein abgelehnt. Nägeli (5) bezeichnet ihn als Sammelplatz unklarer, oft nicht genügend untersuchter Fälle. Andererseits hat man ihn oft als Verlegenheitsdiagnose benutzt. Die Leukanaemie stellt keine Krankheit dar, hat keinen histologischen Boden und verbindet nur zwei Symptome: Starke Erythropoese und Myelopoese.

Bei Durchsicht der Literatur fand ich mehrere dem unserigen ähnliche Fälle, die ich kurz erwähnen möchte:

Ewald (35) brachte 1906 die Beschreibung eines Falles, dem er den Titel „Leukaemie ohne leukaemisches Blut" gab. Es handelte sich um einen 37jährigen Mann mit Milz- und Lebervergrößerung, Anacidität und hochgradiger Anaemie mit hohem Farbe-Index. Die Leukocytenzahl betrug nur 800, war bis auf 3 % Myelocyten qualitativ annähernd normal. Differentialdiagnostisch wurde Biermer'sche Anaemie, Leukaemie, schwere Anaemie infolge schwerer innerer Blutung, akute Miliartuberkulose und Banti'sche Krankheit ventiliert.

Eine genaue Diagnose konnte nicht gestellt werden. Als sehr wahrscheinlich wurden eine Pseudoleukaemie oder eine Anaemia

splenica angesehen. Diese Krankheitsbegriffe, die heutzutage aus schon früher erwähnten Ursachen abgelehnt werden, waren damals noch möglich. Histologisch zeigten das Knochenmark, die Milz, Leber und Nieren großen Reichtum an Myelocyten, sodaß der pathologische Anatom eine myeloische Leukaemie diagnostizierte. Grawitz (36) hält diese Diagnose für ausgeschlossen. Man dürfe auf keinen Fall aus der leukaemischen Beschaffenheit eines einzelnen aufgesägten Knochens und aus der kleinzelligen Infiltration gewisser Gewebe, die sich im Gefolge verschiedener Reizungen finden könne eine Leukaemie diagnostizieren. Er führt die hochgradige Anaemie auf toxische Zerstörung der Erythrocyten zurück. Die Entstehung dieser Toxine erfolge im Magendarmtraktus bei Fehlen der Magensalzsäuresekretion.

Einen weiteren ähnlichen Fall schildert Hirschfeld (27) (Beobachtung II). Für Anaemia perniciosa sprachen die hochgradige Anaemie, deren Färbe-Index allerdings nur 1 betrug, Aniso – und Poikilocytose, vereinzelt Normo- und Megaloblasten, eine Leukocytenzahl, die niemals 5400 überschritt und Anacidität. Die 1—6 % Myelocyten die im weißen Blutbild gefunden wurden waren zu wenig, um von der Diagnose Biermer'sche Anaemie Abstand zu nehmen. Das einzige Argument das gegen diese Diagnose sprach war der große Milztumor und die Vergrößerung der Leber. Die histologische Untersuchung ergab myeloische Metaplasie der Milz und Leber, Fettmetamorphose des Herzmuskels. Im Knochenmark zahlreiche Myelocyten, Normo- und Megaloblasten. Außer dem himbeergeleeartigen Knochenmark in den Oberschenkelknochen sprach auch die glatte Atrophie der Magenschleimhaut für die Biermer'sche Anaemie, wenn auch zugegeben werden muß, daß, wie Ellermann (37) zeigte, in seltenen Fällen auch bei der echten Leukaemie eine Magenschleimhautatrophie vorkommt und daß manchmal das Knochenmark an Stelle der bei dieser Krankheit typischen pyoiden Beschaffenheit eine rote Farbe wie bei gewöhnlichen Anaemien aufweist.

Aber auf Grund des Milztumors, der histologisch die erwähnte Metaplasie zeigte und weil sämtliche Zeichen eines gesteigerten Blutzerfalles fehlten, kommt Hirschfeld zu der Diagnose aleukaemische myeloische Splenomegalie oder lienale aleukaemische Myelose. Diese Bezeichnungen, die heute nicht mehr üblich sind, sind mit der aleukaemischen myeloischen Leukaemie identisch.

Ein Fall von außerordentlich hochgradiger, allerdings hypochromer Anaemie mit einer Leukocytenzahl von 9500 wird von Keuper (38) geschildert (Fall II). Die Erythrocyten, die auf 1,4 Millionen bei 16% Haemoglobin gesunken waren, zeigten Aniso- und Poikilocytose. Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Fällen war also kein perniciosaähnliches Bild vorhanden. Die Anaemie mit dem niedrigen Färbeindex ist wohl auf die starken Blutungen aus dem Munde und aus den Genitalorganen der Patientin zurückzuführen. Das weiße Blutbild wurde bei 3 Blutausstrichen qualitativ normal gefunden. Von leukaemischer Veränderung war keine Rede. Trotzdem ergab die Obduktion nach 28tägiger Beobachtung leukaemische Infiltrate in der stark vergrößerten Milz und in den Nieren bei hochgradiger Anaemie aller Organe. Auch dieser Fall ist ein Beweis dafür, daß manche Leukaemien aus dem Blutbild nicht diagnostiziert werden können. Hirschfeld (27) schlägt daher bei Milztumor und unklarem Blutbefund die Milzpunktion vor.

Neben dem schon erwähnten Fall von Hartmann und Voit zeigt ein ähnlicher von Scilard (9) (Fall II), wie sehr ein perniciosaähnliches Blutbild anfänglich die später klar hervortretende Leukaemie verschleiern kann. Es handelte sich um einen 27jährigen Mann, desssen Blutbefund alle für Biermer'sche Anaemie charakteristischen Veränderungen aufwies. Außerdem sprach die fehlende freie Salzsäure und die Gesamtacidität, die 9 betrug, für diese Diagnose. Symptome, die nicht zu diesem Bilde paßten, waren auch hier der Milztumor und Myeloblasten. Fünf Wochen blieb der Zustand unverändert, dann stieg während einer Pleuritis die bisherige Leukocytenzahl von 3800 auf über 100000 mit massenhaft Myeloblasten und Myelocyten, sodaß an der Diagnose myeloische Leukaemie, die aus dem aleukaemischen in das leukaemische Stadium getreten war, kein Zweifel mehr bestand. Durch die Sektion wurde die Diagnose bestätigt.

Fast das gleiche Verhalten zeigt der Fall von Müller und Spröhnle (39), der wegen seines perniciosaähnlichen Blutbildes als atypische Biermer'sche Anaemie gedeutet wurde, obwohl 40—60% lymphocytenähnliche Zellen mit schmalem Protoplasmasaum und fehlender oder nur geringer Granulierung gefunden wurden. Diese Zellen gaben obendrein noch positive Oxydasereaktion. Die angefangene Lebertherapie wurde solange eingehalten, bis der Leukocytenanstieg von 4400 auf 73000 die Diagnose klärte.

Zusammenfassung.

Es wird über einen Fall berichtet, dessen klinisches Gesamtbild große Ähnlichkeit mit dem der Biermer'schen Anaemie aufweist, sodaß klinisch eine atypische Form der perniciösen Anaemie diagnostiziert wurde. Die differentialdiagnostischen Möglichkeiten, die für diesen Fall in Frage kommen können, werden besprochen. Durch eine genaue Analyse der klinischen Erscheinungen wird festgestellt, daß wichtige Untersuchungsergebnisse wie das Fehlen einer Leukopenie, der vorhandene Milztumor, das Fehlen sämtlicher Zeichen von Haemolyse gegen die gestellte Diagnose sprechen, daß aber auch keine der bei der Differentialdiagnose erwähnten Krankheiten in Frage kommen kann, sodaß die Frage nach der Diagnose offengelassen werden muß. Die Unklarheiten des Falles werden durch die Sektion, durch die eine myeloische Leukaemie festgestellt wird, beseitigt. Die anatomische Diagnose stützt sich auf die myeloide Metaplasie in Milz und Leber, auf das Fehlen der Haemosiderose und auf das Fehlen einer Tigerung des Herzmuskels. Da die Leukocytenzahl bis kurz ante exitum normal war, handelt es sich um die aleukaemische Form der Myelose. Das atypische an ihr ist das völlige Fehlen einer qualitativen Veränderung des weißen Blutbildes, sodaß die Krankheit intra vitam nicht diagnostiziert werden konnte. Es wird versucht, dies atypische Verhalten zu erklären. Die im Vordergrund des klinischen Bildes stehende Anaemie mit perniciosaähnlichem Blutbild wird als symptomatische oder als Begleitanaemie hingestellt, die in seltenen Fällen einen perniciosaähnlichen Charakter annehmen kann. Es wird die aus dem geschilderten Fall sich ergebende Forderung aufgestellt, die Diagnose Anaemia perniciosa bei im allgemeinen für sie sprechendem klinischen Gesamtbild dann abzulehnen, wenn die Leukopenie fehlt, wenn der Nachweis gesteigerten Blutzerfalles nicht gelingt und wenn ein Milztumor festgestellt wird. Es werden mehrere ähnliche Fälle aus der Literatur des ersten Jahrzehntes dieses

Jahrhunderts angeführt, die wegen scheinbaren Übergangs von Anaemie in Leukaemie oder wegen Kombination beider Krankheiten als Leukanaemie diagnostiziert wurden, und es werden Gründe mitgeteilt, weshalb dieser Krankheitsbegriff heute allgemein abgelehnt wird. Aus der Literatur werden mehrere Fälle von Leukaemie geschildert, deren wahrer Charakter teils wie bei unserem durch ein perniciosaähnliches Blutbild, teils durch ein quantitativ und qualitativ normales weißes Blutbild verschleiert wurde.

Am Schlusse der Arbeit gestatte ich mir, Herrn Professor Dr. Schittenhelm für die Überlassung des Falles und die Übernahme des Referates, sowie Durchsicht und Korrektur verbindlichst zu danken.

Herrn Oberarzt Dr. Reuter sei gleichfalls für seine Bemühungen bei Beschaffung der Unterlagen bestens gedankt.

Literaturverzeichnis.

1. K. Brucke: Über das Vorkommen von Anaemia perniciosa und perniciosaähnlichem Blutbild bei aleukaemischer lymphatischer Leukaemie. Dtsch. Archiv für klin. Medizin 1926 Nr. 150.
2. E. Meyer und A. Heineke: Über Blutbildung bei schweren Anaemien und Leukaemien. Dtsch. Archiv für klin. Mediz. 1907 Nr. 88.
3. Sinek und Kohn: Gleichzeitiges Bestehen perniciöser Anaemie und chronischer myeloischer Leukaemie. Fol. haematol. 1930 Nr. 42.
4. Reichel: Beiträge zur Kenntnis der perniciösen Anaemie und der akuten Leukaemie. Wiener Archiv für innere Medizin 1930 XIX. Bd.
5. O. Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 5. Auflage 1931. S. 186, 346, 347, 363, 389, 453, 454, 472, 475.
6. H. Laissle: Über schwere Anaemien mit atypischem und wenig typischem Befund. Dtsch. Archiv für klin. Medizin 1910. Nr. 99.
7. H. Schulten: Über atypische Biermer'sche Anaemien und ihre Benennung. Münchener mediz. Wochenschr. 1925, I. Nr. 5.
8. H. Hirschfeld: Über atypische Leukaemien. Fol. haematol. 1904. I. S. 150.
9. P. Scilard: Über die aleukaemische Myelose. Deutsch. Archiv für klin. Mediz. 1924 Nr. 144.
10. E. Hartmann und K. Voit: Zur Kasuistik der aleukaemischen Myelose. Deutsches Archiv für klin. Medizin. 1928 Nr. 158.
11. W. Beiglböck: Subleukaemische Myelose mit dem klinischen Bild einer perniciösen Anaemie. Wiener klinische Wochenschr. 1934, II. S. 962.
12. H. Schulten: Über essentielle hypochrome Anaemie und verwandte Krankheitsbilder. Ergebniss. innere Mediz. 1934 Nr. 46.
13. H. Schulten: Über Mißerfolge der Lebertherapie der perniciösen Anaemie und ihre Ursachen. Münchn. med. Wochenschr. 1930, I.
14. G. Denecke: Ein bemerkenswerter Fall von Anaemia aplastika. Dtsch. Archiv für klin. Mediz. 1926 Nr. 150.
15. H. Hirschfeld zitiert bei P. Müller und G. Spröhnle: Aleukaemische Myelose mit Übergang in akute Leukaemie. Deutsches Archiv für klin. Mediz. 1929 Nr. 164.

16. Schindler, Kurpjuweit, Bloch-Hirschfeld zitiert bei Kerschensteiner: Zur Leukaemiefrage. Münchner med. Wochenschrift 1905 Nr. 21. S. 991.

17. K. Ziegler: Über die Morphologie der Blutbereitung bei perniciöser Anaemie. Dtsch. Archiv für klin. Mediz. 1910 Nr. 99.

18. J. Zadek: Das weiße Blutbild bei der perniciösen Anaemie, insbesondere bei Blutkrisen. Klinische Wochenschr. 1927 Nr. 49.

19. H. Hirschfeld und Dünner: Zur Differentialdiagnose zwischen Sepsis und akuter Leukaemie. Berliner klinische Wochenschr. 1915 Nr. 1.

20. Grawitz zitiert bei H. Hirschfeld: Die Pseudoleukaemie. Ergebnisse der inneren Mediz. und Kinderheilkunde. 1911, Band VII. S. 171.

21. Schridde: Aschoffs Lehrbuch der pathol. Anatomie. 3. Aufl. 1913.

22. Pappenheim zitiert bei Brucke: Über das Vorkommen von Anaemia perniciosa und perniciosaähnlichem Blutbild bei aleukaemischer lymphatischer Leukaemie. Dtsch. Archiv für klin. Medizin 1926 Nr. 150.

23. Sternberg; Henke-Lubarsch:

24. Pappenheim: Bemerkungen über Leukanaemie im Anschluß an die Mitteilung von H. Hirschfeld. Fol. haematol. 1906. III. Jahrgang. S. 339.

25. Luce: Über Leukanaemie. Dtsch. Archiv für klin. Mediz. 1903 Nr. 77.

26. O. Kurpjuweit: Zur Diagnose der Knochenmarkmetastasen bei malignen Tumoren aus dem Blutbefunde. Deutsches Archiv für klinische Medizin 1903. Nr. 77.

27. H. Hirschfeld: Die generalisierte aleukaemische Myelose und ihre Stellung im System der leukaemischen Erkrankungen. Zeitschrift für klin. Mediz. 1914 Nr. 80.

28. E. Masing: Zur Leukanaemiefrage. Dtsch. Archiv für klin. Medizin 1908 Nr. 94.

29. v. Leube: Über einen Fall von rapid verlaufender schwerer Anaemie mit gleichzeitiger leukaemischer Beschaffenheit des Blutes. Sitzungsbericht der physikalisch-medizinischen Gesellschaft Würzburg 1900.

30. J. Arneth: Haematologischer Befund zu W. v. Leube: Über einen Fall von rapid verlaufender schwerer Anaemie mit gleichzeitiger leukaemischer Beschaffenheit des Blutes. Dtsch. Archiv für klin. Medizin 1901 Nr. 69. S. 331.

31. Kerschensteiner: Zur Leukanaemiefrage. Münchner mediz. Wochenschr. 1905 Nr. 21. S. 991.

32. A. Pappenheim: Pathologie und Therapie der Leukaemien und verwandter Krankheiten. Theoretische Vorbemerkungen für Referate. Fol. haematol. 1906. 3. Jahrgang. S. 435.

33. H. Hirschfeld: Über Leukanaemie. Folia haematol. 1906. Band III. S. 332.

34. Naegeli zitiert bei Sinek und Kohn: Gleichzeitiges Bestehen perniciöser Anaemie und chron. myeloischer Leukaemie. Fol. haematol. 1930 Nr. 42.

35. C. A. Ewald: Leukaemie ohne leukaemisches Blut. Berliner klin. Wochenschr. 1906 Nr. 26.

36. Grawitz: Bemerkungen zu dem Vortrag von C. A. Ewald: „Leukaemie ohne leukaemisches Blut". Berliner klin. Wochenschrift 1906 Nr. 26.

37. Ellermann: Dtsch. med. Wschr. 1912 Nr. 18.

38. E. Keuper: Über die Diagnose der aleukaemischen Myelose. Deutsches Archiv für klin. Mediz. 1919 Nr. 130.

39. P. Müller und G. Spröhnle: Aleukaemische Myelose mit Übergang in akute Leukaemie. Deutsches Archiv für klin. Medizin 1929 Nr. 164.

40. Hans Bock: Neue Möglichkeiten praktischer Anaemiediagnostik. Münchner med. Wochenschrift Nr. 43 und 44 1934.

Lebenslauf.

Ich wurde geboren am 3. Februar 1905 in Apen (Oldenburg) als Sohn des Landwirts Hinrich Christophers und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Ahlers. Nach Besuch der Volksschule meines Heimatortes und der Höheren Bürgerschule zu Westerstede, deren Ziel (Untersekundareife) ich Ostern 1921 erreichte, ergriff ich den landwirtschaftlichen Beruf, den ich bis 1928 ausübte. In diesem Jahre gab ich ihn auf und bestand nach privater Vorbereitung im März 1930 vor dem Provinzialschulkollegium in Magdeburg als Nichtschüler die Reifeprüfung eines Realgymnasiums. Ab 1. Mai 1930 studierte ich in Göttingen Medizin und legte hier im Herbst 1932 die ärztliche Vorprüfung ab. In München und Berlin setzte ich meine Studien fort und bestand im Herbst 1935 in München, wo ich die letzten 3 Semester verbrachte, das medizinische Staatsexamen. Mein praktisches Jahr leistete ich am Augsburger Krankenhaus ab.